



インフルエンザ感染で誘導される気道上皮前駆細胞のOX40リガンドがインフルエンザ肺炎を増悪する

著者	平野 泰三
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15686号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58346

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 インフルエンザ感染で誘導される気道上皮前駆細胞の

OX40 リガンドがインフルエンザ肺炎を増悪する

..... 東北大学大学院医学系研究科 専攻

..... 内科学病態学講座 講座 呼吸器病態学 分野

氏名 平野泰三

インフルエンザ感染症は毎冬流行する頻度の高い疾患である。その多くは自然に軽快するが、時に重症の肺炎を合併する事が知られている。インフルエンザ感染症の重症化には上皮細胞の障害とそれにより誘導される種々のサイトカインの過剰産生によるサイトカインストームと言われる病態が関与するとされている。このサイトカインの産生に関するタンパクとして OX40 が報告され、インフルエンザモデルにて、OX40 はリガンドである OX40 リガンド(以下 OX40L)との介在により、リンパ球数と炎症サイトカインを増加する事で肺炎症状と全身症状を増悪すると報告された。今回、私は OX40L が OX40 と同様にインフルエンザ肺炎の増悪に関与するのかを欠損マウスを用いて、検討した。報告されたように、OX40 欠損マウスでは野生型マウスに比べ、インフルエンザ肺炎の炎症が低下したが、予期せぬ事に、OX40 リガンド欠損マウスでは OX40 欠損マウスよりも更に炎症が低下していた。この結果より、OX40 リガンドは OX40 を介さずにインフルエンザ肺炎の重症化に関与すると仮定し検討した。OX40L は主に骨髄系の細胞に発現するとされているが、近年、非骨髄系の細胞にも発現する事が報告された。まず、骨髄キメラマウスを用いて骨髄系・非骨髄系細胞のどちらの OX40L がインフルエンザ感染に関与するかを検討した所、ドナー細胞に関係なくレシピエントの OX40L を欠損したマウスでは、インフルエンザ感染による炎症が低下した。この結果は、非骨髄細胞の OX40L がインフルエンザ肺炎の増悪に関与する事が示唆された。次に、どの非骨髄細胞で OX40L が発現しているのかを FACS を用いて検討した。インフルエンザ感染にて誘導された OX40L 陽性細胞の内、約 25%は非骨髄細胞群と一致し、この 88%は、気道上皮前駆細胞の細胞群と一致した。また気道上皮前駆細胞数はインフルエンザ感染にて著明に増加していた。

上記の結果は、気道上皮前駆細胞がインフルエンザ感染で障害された気道の修復に関与する為に細胞数を増加すると共に自己の免疫を賦活する為に OX40L の発現を増強すると考えられた。しかし、この免疫反応は逆説的にインフルエンザ肺炎の増悪に関与する事が推定された。これらはインフルエンザ肺炎の重症化の新規規序であり、今後、治療標的への応用となる可能性を示した。